



CONFÉDÉRATION SUISSE

BUREAU FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Classification internationale : C 07 c 103/74

Numéro de la demande : 17561/69

Date de dépôt : 25 novembre 1969, 18 1/2 h

R

Brevet délivré le 15 décembre 1971

Exposé d'invention publié le 31 janvier 1972

## BREVET PRINCIPAL

Sogespar S.A., Fribourg

Procédé de préparation des dérivés des acides  $\alpha$ -aminés  
N-disubstitués par benzoylation

L'inventeur a renoncé à être mentionné comme tel

1

Les dérivés de divers acides  $\alpha$ -aminés N-disubstitués peuvent être obtenus par diverses méthodes classiques d'obtention des acides  $\alpha$ -aminés.

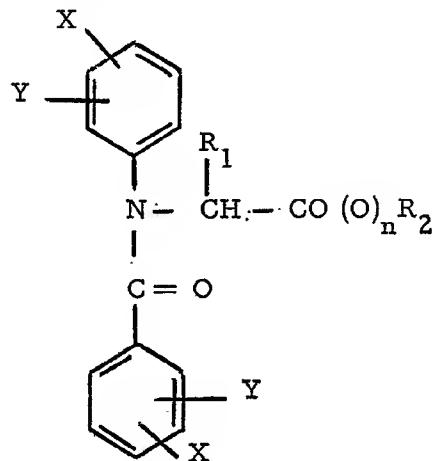
Certains de ces dérivés, toutefois, qui ont montré des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques, font intervenir des substituants sur le groupe amino (phényle substitué ou benzoyle substitué) provoquant un encombrement stérique de la molécule.

Aussi, selon les cas, devrait-on choisir une méthode de synthèse particulière pour obtenir les dérivés désirés

2

avec un rendement suffisant et un produit brut d'une certaine pureté. Dans le groupe de molécules intéressant la titulaire, la présence du substituant  $R_1$  sur le carbone, directement voisin de l'azote, influence de façon très sensible le déroulement de la réaction.

La présente invention a pour objet la préparation par benzoylation des dérivés N-(X,Y-phényl)-N-(X,Y-benzoyl) de différents acides  $\alpha$ -aminés ainsi que de leurs esters ou de leurs sels répondant à la formule générale :



(1)

dans laquelle :

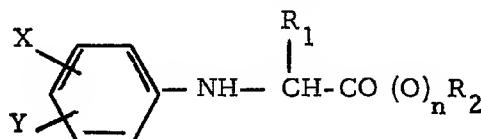
$R_1$  représente un atome H ou un reste alkyle, aryle, alkylaryle, cycloaliphatique ou hétérocyclique, ces restes étant substitués ou non ;

$n$  est égal à 0, lorsque  $R_2$  est un reste morpholino,  $NH_2$  ou  $NHR'$  ou  $NR'R''$  dans lesquels  $R'$  et  $R''$  représentent un groupe alkyle, et 1, lorsque  $R_2$  est un

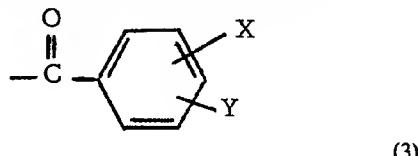
atome d'hydrogène ou bien un métal alcalin ou alcalino-terreux correspondant au sel de cet acide, ou un reste alkyle, aryle, arylalkyle, cycloaliphatique ou hétérocyclique, ces restes étant substitués ou non ;

$X$  et  $Y$  sont semblables ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro ou sulfonique, un reste amine substitué ou non, un

groupe alkyle substitué ou non, ou le groupe  $-OR_1$ , dans lequel  $R_1$  est défini comme indiqué ci-dessus, caractérisé en ce que l'on fait réagir dans un solvant un composant répondant à la formule générale :

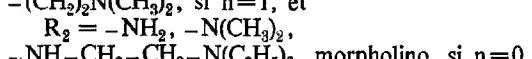
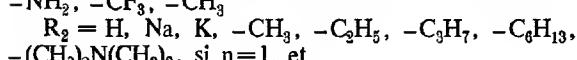
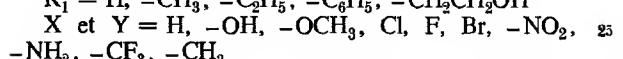
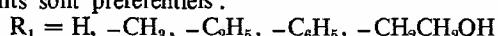


avec un agent apte à introduire le groupement :



dans lesquelles  $n$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R_1$  et  $R_2$  ont la même signification que ci-dessus.

Parmi les substituants précédemment définis les suivants sont préférentiels :



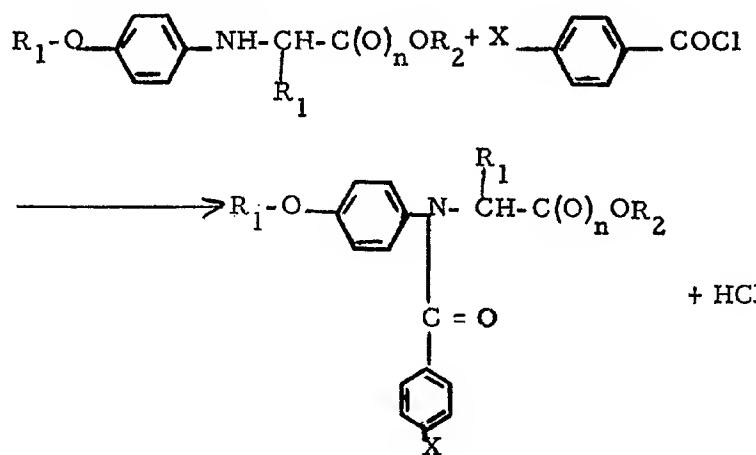
L'agent apte à introduire le groupement répondant à la formule (3) peut être choisi parmi les chlorures, les anhydrides, les anhydrides mixtes, ou les esters méthyliques ou éthyliques d'un acide  $X$ , Y-benzoïque agissant sur des dérivés  $N$ -( $X$ , Y-phényl) d'acides  $\alpha$ -aminés, notamment glycine, alanine, phénylanine ou de leurs esters méthyliques ou éthyliques répondant à la formule (2).

La benzoylation peut également s'effectuer en présence de catalyseurs, par exemple  $\text{BF}_3$ , acide p-tolue sulfonique, etc., par action d'un acide  $X$ , Y-benzoïque libre sur des  $N$ -( $X$ , Y-phényl)- $\alpha$ -amino-acides, ou leurs esters.

D'une façon générale, la benzoylation des  $N$ -(p-alkoxyphényl)-glycines et -alanines est conduite en les dissolvant dans une solution aqueuse de  $\text{NaOH}$ , en ajoutant au mélange le chlorure de l'acide  $X$ , Y-benzoïque et en acidifiant pour obtenir la benzamide correspondante que l'on filtre, lave, séche et délaye dans l'éther et que l'on recristallise dans l'éthanol absolu.

La benzoylation peut s'effectuer également dans le toluène, avec la formation du chlorhydrate de l'acide  $\alpha$ -aminé que l'on sépare de la benzamide, et que l'on recristallise dans le toluène, ou dans un mélange de toluène-benzine.

Dans le cas où l'agent de la benzoylation est un halogénure d'acide, la réaction s'écrit :



### Exemples

1) Préparation de la  $N$ -(p-méthoxyphényl)- $N$ -(p-chlorobenzoyl)-glycine.

Le composé de départ peut être obtenu de la manière suivante : 123,2 g p-anisidine, 108 g d'eau, 123 g d'acétate de sodium anhydre sont mélangés et chauffés sous agitation à 50°. On ajoute par portions en 1/2 h 94,5 g d'acide chloroacétique, puis on garde 1 h à 95-98°. La masse de réaction est dissoute dans 1680 g de  $\text{NaOH}$  5 %, puis on extrait à l'éther 30 g de p-anisidine non transformée. De la solution alcaline acidifiée avec 600 g  $\text{HCl}$  25 %, on extrait à l'éther 30 g d'acide  $N$ -(p-méthoxyphényl)-imino-diacétique,  $F = 122-3$ °.

Après traitement avec  $\text{NaOH}$  concentré 35 % jusqu'à pH 3,5, 60 g de  $N$ -(p-méthoxyphényl)-glycine cristallisent.  $F = 142-3$ °.

La benzoylation est ensuite réalisée de la manière suivante :

181,2 g de  $N$ -(p-méthoxyphényl)-glycine dans 600 g d'eau sont dissous avec 1200 g  $\text{NaOH}$  10 %. On ajoute à 20° 192,5 g de chlorure de l'acide p-chlorobenzoïque en 1/2 h, puis on agite encore 3 h. Après acidification à pH 2, on obtient 318,5 g de p-chlorobenzamide insoluble dans l'eau. Le produit est filtré, lavé et séché. On le délaye ensuite dans l'éther, puis on le recristallise dans l'éthanol absolu. On obtient alors 196 g de  $N$ -(p-méthoxyphényl)- $N$ -(p-chlorobenzoyl)-glycine,  $F = 191-2$ °.

Formule brute :  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$   $M = 319,75$

Analyse :

Calculé % : C 60,10 H 4,41 Cl 11,09 N 4,38

Trouvé % : C 59,85 H 4,38 Cl 10,94 N 4,45

2) Préparation de la N-(p-oxyphényl) N-(p-chlorobenzoyl)glycine.

On peut également procéder de la manière suivante, pour obtenir le composé de départ :

109 g de p-aminophénol sont chauffés à 75° dans 350 ml d'éthanol. On introduit 61,3 g de chloroacétate d'éthyle, puis on porte à reflux 3 h. Après refroidissement, on filtre le chlorhydrate de p-aminophénol, puis on concentre sous vide à sec. Le résidu est dissous dans 1460 g HCl 5 %. On extrait à l'éther des impuretés, puis on neutralise à pH 5,5 avec NaOH conc. 35 % en présence d'éther. Après distillation on obtient 86,1 g de résidu cristallin. On recristallise dans 750 ml de toluène pour obtenir 76 g de N-(p-oxyphényl)-glycine éthylester. F. = 74,5°.

La benzoylation s'effectue ainsi :

39 g de N-(p-oxyphényl) glycine éthylester et 200 ml de toluène sont chauffés à 80°. On introduit 17,5 g de chlorure de l'acide p-chlorobenzoïque dissous dans 50 ml de toluène, puis on chauffe 1 h. Après refroidissement, la réaction est filtrée. Le précipité séché est délayé avec 73 g HCl 5 % dans 100 ml d'eau. On filtre le précipité et on le séche. Par recristallisation dans le toluène, on obtient 29,5 g de N-(p-oxyphényl) N-(p-chlorobenzoyl) glycine éthylester. F. = 148-150°.

Formule brute :  $C_{17}H_{16}ClNO_4$  M = 333,78

Analyse :

Calculé % : C 61,17 H 4,83 Cl 10,62 N 4,20

Trouvé % : C 61,06 H 4,79 Cl 10,51 N 4,26

3) Préparation de la N-(p-oxyphényl) N-(p-chlorobenzoyl)alanine éthylester.

De la même façon on a traité 109 g de p-aminophénol dans 350 ml d'éthanol avec 75,1 g d'α-chloropropionate d'éthyle à reflux pendant 6 heures. On a obtenu 74,5 g de N-(p-oxyphényl) alanine éthylester, F = 80-1°. 41,8 g de cet N-(p-oxyphényl)alanine éthylester sont benzoylés avec 17,5 g de chlorure de l'acide p-chlorobenzoïque à 80° dans le toluène 6 heures. On filtre le chlorhydrate et concentre la solution toluénique à sec pour récupérer 23,2 g de N-(p-oxyphényl) N-(p-chlorobenzoyl) alanine éthylester, F = 106-7°.

Selon la nature des radicaux X et Y sur le groupement phényle ou benzoyle, il est possible de transformer ces radicaux par des procédés connus :

On pourra, par exemple, dans le cas où ces radicaux sont des groupements OH, procéder à une alkylation, au moyen d'un acide mono-méthyl- ou mono-éthylsulfonique, d'un ester méthylique ou éthylique de l'acide p-tolue-sulfonique, d'un halogène de méthyle ou d'éthyle, du diazométhane ou diazoéthane.

4) Préparation de la N-(p-méthoxyphényl)-N-(p-chlorobenzoyl)-glycine.

33,4 g de N-(p-oxyphényl)-N-(p-chlorobenzoyl) glycine éthylester, 264 g NaOH 5 % sont mélangés à 20°. On ajoute sous agitation en 1/2 h 41,6 g de sulfate de méthyle. Après quelques heures de réaction le pH tombe à 6. On ajoute alors 344 g NaOH 5 %, puis on chauffe 1/2 h à 60-65° jusqu'à disparition du précipité. On traite au charbon, filtre, puis neutralise avec HCl 25 % à pH 2. On obtient ainsi 24,1 g de N-(p-méthoxyphényl)-N-(p-chlorobenzoyl) glycine recristallisé dans l'éthanol absolu, F = 191-2°. Le produit est identique à celui obtenu par l'exemple N° 1.

Les dérivés p-éthoxy sont obtenus par alkylation avec le sulfate d'éthyle.

### 5) Autres exemples

108,7 g de N-(p-méthoxyphényl)-glycine et 750 ml de toluène sont chauffés à 75-80°. On introduit 55,7 g de chlorure de l'acide p-nitrobenzoïque dissous dans 150 ml de toluène en 1/2 h sous agitation, puis on garde encore 2 h à 80°. Après la cristallisation, on filtre et séche le précipité. On délaye dans 440 g HCl 2,5 %, la p-nitrobenzamide insoluble est récupérée par filtration. On obtient 97,8 g de N-(p-méthoxyphényl)-N-(p-nitrobenzoyl)glycine, F = 161-2°.

Formule brute :  $C_{18}H_{14}N_2O_6$  M = 330,28

Calculé % : C 58,19 H 4,27 N 8,48

Trouvé % : C 58,02 H 4,21 N 8,42

15 De la même façon, on a préparé :

N-(p-éthoxyphényl)-N-(p-nitrobenzoyl)-glycine, F = 181-2°.

Formule brute :  $C_{17}H_{16}N_2O_6$  M = 344,31

Calculé % : C 59,30 H 4,68 N 8,14

Trouvé % : C 59,21 H 4,62 N 8,08

N-(p-méthoxyphényl)-N-(p-nitrobenzoyl)-alanine, F = 130-2°.

Formule brute :  $C_{17}H_{16}N_2O_6$  M = 344,31

Calculé % : C 59,30 H 4,68 N 8,14

Trouvé % : C 59,18 H 4,59 N 8,01

N-(p-éthoxyphényl)-N-(p-nitrobenzoyl)-alanine, F = 90-10°.

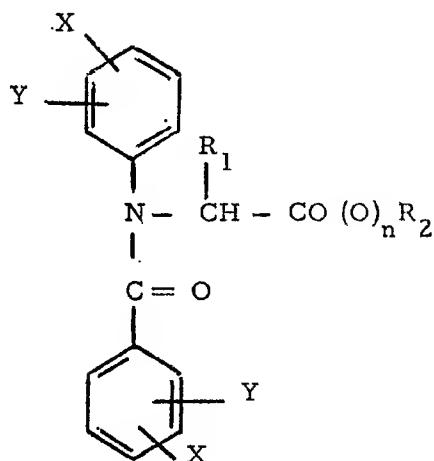
Formule brute :  $C_{18}H_{18}N_2O_6$  M = 358,34

Calculé % : C 60,33 H 5,06 N 7,82

Trouvé % : C 60,21 H 5,00 N 7,79

### REVENDICATION

Procédé de préparation des composés de formule générale :



(1)

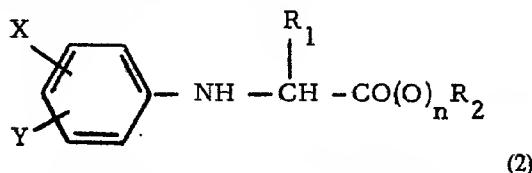
dans laquelle :

60 R<sub>1</sub> représente un atome H ou un reste alkyle, aryle, alkylaryle, cycloaliphatique ou hétérocyclique, ces restes étant substitués ou non ;

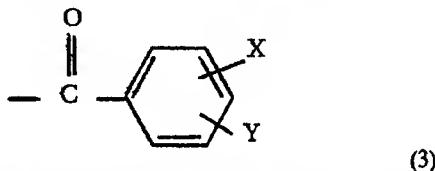
65 n est égal à 0, lorsque R<sub>2</sub> est un reste morpholino, NH<sub>2</sub> ou NHR' ou NR'R'' dans lesquels R' et R'' représentent un groupe alkyle, et 1, lorsque R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou bien un métal alcalin ou alcalino-terreux correspondant au sel de cet acide, ou un reste

alkyle, aryle, arylalkyle, cycloaliphatique ou hétérocyclique, ces restes étant substitués ou non;

X et Y sont semblables ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro ou sulfonique, un reste amine substitué ou non, un groupe alkyle substitué ou non, ou le groupe  $-OR_1$ , dans lequel  $R_1$  est défini comme indiqué ci-dessus, caractérisé en ce que l'on fait réagir, dans un solvant, un composé répondant à la formule :



sur un agent apte à introduire le groupement :



formules dans lesquelles n, X, Y,  $R_1$  et  $R_2$  ont la même signification que ci-dessus.

#### SOUS-REVENDICATIONS

1. Procédé selon la revendication, caractérisé en ce que l'agent apte à introduire le groupement défini ci-dessus est un chlorure, anhydride, anhydride mixte, ester méthylique ou éthylique d'un acide X, Y-benzoïque agissant sur des dérivés N-(X, Y-phényl) d'acides  $\alpha$ -aminés, notamment glycine, alanine, phénylalanine, ou de leurs esters méthyliques ou éthyliques.
10. 2. Procédé selon la revendication, caractérisé en ce que l'agent apte à introduire le groupement précité est un acide X, Y-benzoïque libre agissant sur des N-(X, Y-phényl)-amino-acides, ou leurs esters, en présence d'un catalyseur.
15. 3. Procédé selon la revendication, caractérisé en ce que, dans la formule générale (1), X ou Y représente un groupement  $-OH$ , et que l'on procède en milieu alcalin, à une alkylation de ce groupement au moyen d'un acide mono-méthyl ou mono-éthyl-sulfonique, d'un ester diméthyl ou diéthyl-sulfonique, d'un ester méthylique ou éthylique de l'acide p-tolène sulfonique, d'un halogénure de méthyle ou d'éthyle, du diazo-méthane ou diazo-éthane.
20. 4. Procédé selon la revendication et la sous-revendication 1, caractérisé en ce que le composé est la N-(p-méthoxyphényl)-glycine, et l'agent apte à introduire le groupement défini ci-dessus est le chlorure de l'acide p-chlorobenzoïque.

Sogespar S.A.

Mandataire : Bugnion S.A., Genève